



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genetic causes of growth disorders

Duyvenvoorde, H.A. van

Citation

Duyvenvoorde, H. A. van. (2013, June 25). *Genetic causes of growth disorders*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/21013>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/21013>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/21013> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Duyvenvoorde, Hermine van

Title: Genetic causes of growth disorders

Issue Date: 2013-06-25

Genetic causes of growth disorders

1. De kandidaatgen aanpak kan een succesvolle manier zijn om pathogene mutaties te identificeren als oorzaak van een groeistoornis; het kan echter tijdrovend zijn en er worden met deze techniek geen nieuwe genen geïdentificeerd die betrokken zijn bij de regulatie van groei (*dit proefschrift*).
2. Het voordeel van uitgebreid familieonderzoek in het geval van een pathogene mutatie binnen deze familie, is dat niet alleen het effect van de mutatie tegen een vergelijkbare genetische achtergrond onderzocht kan worden, maar ook het mogelijke effect van het dragen van een heterozygote mutatie (*dit proefschrift*).
3. Indien functionele studies worden uitgevoerd op patiënten materiaal, zoals huidfibroblasten, moet bij de interpretatie van de resultaten rekening worden gehouden met de weefsel-specifieke genexpressie (*dit proefschrift*).
4. Patiënten selectie volgens het 'extreme-trait design' (waarbij patiënten met een lengte aan de uitersten van het spectrum van de gemiddelde lengte binnen de Nederlandse populatie worden geselecteerd) is een goede manier om nieuwe genen te identificeren die een rol spelen in de regulatie van groei (*dit proefschrift*).
5. Hoe meer we te weten komen over het genoom van een individu, hoe groter de uitdaging wordt om dit alles op een goede manier te interpreteren (*dit proefschrift*).
6. Er zijn nog veel onderdelen van de groeihormoon en IGF-I signaaltransductie cascades waarvan de functie nog onvoldoende bekend is. Een gevolg hiervan is dat wanneer er bij een patiënt met een groeistoornis geen afwijking is gevonden in een van de bekende kandidaatgenen, dit nog niet uitsluit dat er een andere moleculaire afwijking in de GH-IGF-I as is (*Evidence for a Continuum of Genetic, Phenotypic, and Biochemical Abnormalities in Children with Growth Hormone Insensitivity, A. David et al., Endocrine Reviews volume 32, no. 4, 472-497, August 2011*).
7. Zeer zeldzame varianten met grote effecten kunnen verantwoordelijk zijn voor de ontbrekende erfelijke factoren in 'genome-association studies' bij complexe aandoeningen (*Finding the missing heritability of complex diseases, T.A. Maniolo et al., Nature 461,747-753, October 2009*).

8. De observatie dat bij patiënten met een verstoorde groei een verhoogde incidentie van laagfrequente deleties wordt gevonden, suggereert dat dit verschijnsel ook zou kunnen gelden voor de algemene populatie (*Genome-wide Association of Copy-Number Variation Reveals an Association between Short Stature and the Presence of Low-Frequency Genomic Deletions*, A. Dauber et al., *AJHG* volume 89, issue 6, 751-759, December 2011).
9. Er is een lange weg afgelegd om tot de ontrafeling van het genoom te komen, maar uiteindelijk blijkt dat we nooit zonder RNA en eiwit data kunnen.
10. Met het beschikbaar komen van het gehele exoom of genoom van een patiënt door de komst van next-generation sequencing, moeten de ethische aspecten niet uit het oog verloren worden (*Next-generation sequencing: does the next generation still have a right to an open future?* A.L. Bredenoord et al., *Nature Reviews Genetics* 14, 306, March 2013).
11. *Goede en slechte genen bestaan niet* (Lab, Miquel Bulnes, 2005).
12. Succes dient niet alleen gemeten te worden aan de hoogten die zijn bereikt, maar ook aan de obstakels die zijn overwonnen.
13. 'Het is niet de sterkste van de soorten die overleeft, noch de meest intelligente, maar eerder diegene die zich het beste kan aanpassen aan verandering' (*Lessons from Europe for American Business*, Leon C. Megginson *Southwestern Social Science Quarterly* 44(1): 3-13, June 1963).
14. 'Een zeldzame aandoening, Ja; een onbelangrijke, Nooit' (*Albright syndrome: is it coming of age?* Angelo M. DiGeorge, *The Journal of Pediatrics* 87:1018-1020, December 1975).

Hermine van Duyvenvoorde
Leiden, 25 juni 2013